

## PERDA TARDIA DE IMPLANTE DENTÁRIO DEVIDO A OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS: RELATO DE CASO CLÍNICO

*Frederico Mattis<sup>1</sup>, Fernando Vacilotto Gomes<sup>2</sup>, Luciano Mayer<sup>3</sup>*

**Revista-alvo:** *ImplantNews*

- <sup>1</sup> Cirurgião-Dentista. Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.
- <sup>2</sup> Cirurgião-Dentista, Cirurgião e Traumatologista Buco-Maxilo-Facial. MSc em CTBMF pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, RS, Brasil. Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.
- <sup>3</sup> Cirurgião-Dentista, Implantodontista. PhD em CTBMF pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, RS, Brasil. Coordenador do Curso de Especialização em Implantodontia – AGOR, RS, Brasil.

### **Autor Correspondente**

***Prof. Dr. Luciano Mayer***

Rua Felipe Neri 296/403.

Bairro Auxiliadora – Porto Alegre, RS, Brasil.

(51) 3388-8452

contato@clinicamayer.com.br

## RESUMO

Inúmeras linhas de pesquisa tem associado o uso dos bisfosfonatos (BFs) a diversos tratamentos odontológicos. Sua utilização é de grande valia na prevenção da reabsorção óssea, como coadjuvante nos tratamentos periodontais; na inibição da reabsorção radicular em casos de endodontia de dentes que sofreram trauma; na manutenção da posição dentária pós-tratamentos ortodônticos e na própria osseointegração de implantes dentários. A reabilitação de pacientes com implantes dentários vem se tornando uma realidade cada vez mais rotineira nos consultórios odontológicos. Poucas são suas contraindicações, entretanto o grupo de pacientes que faz uso de bisfosfonatos (fármacos análogos dos pirofosfatos endógenos), podem apresentar uma reação adversa indesejável chamada de osteonecrose associada aos bisfosfonatos (OAB). O presente trabalho tem como objetivo alertar os implantodontistas da possível ocorrência tardia da osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos – BRONJ (do inglês *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*) em região de implantes já osseointegrados através de um relato de caso clínico onde a paciente desenvolveu OAB 1 ano após ser reabilitada.

**Palavras-chave:** osteonecrose, bisfosfonatos, implante dentário, BRONJ.

**ABSTRACT:**

Numerous lines of research has associated the use of bisphosphonates (BPs) to various dental treatments. Its use is of great value in preventing bone resorption, as an adjunct to periodontal treatments; the inhibition of root resorption in cases of endodontic teeth that suffered trauma; the maintenance of post-orthodontic treatment tooth position and own osseointegration of dental implants. The rehabilitation of patients with dental implants is becoming an increasingly routine reality in dental offices. Few their contraindications, though the group of patients who make use of bisphosphonates (analogue drugs of endogenous pyrophosphates), may have undesirable adverse reaction called osteonecrosis associated with bisphosphonates (OAB). This paper aims to alert implantodontists of possible late occurrence of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates - BRONJ (English bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) in implant region already osseointegrated through a case report where a patient developed OAB one year after being rehabilitated.

**Key-words:** osteonecrosis, bisphosphonates, dental implant, BRONJ.

## INTRODUÇÃO

A carta enviada ao editor do *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, em setembro de 2003, alertando a comunidade científica sobre a possível correlação entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose nos maxilares foi o ponto de partida para várias linhas de pesquisa sobre os efeitos destes fármacos nos maxilares com influência direta na odontologia.<sup>1</sup>

Os bisfosfonatos são fármacos sintéticos (análogos dos pirofosfatos endógenos) que se caracterizam por uma grande afinidade ao tecido ósseo. Uma vez depositado na matriz óssea, ele é absorvido pelo osteoclasto inibindo sua função e conseqüentemente diminuindo sua atividade osteoclástica. Esse grupo farmacológico é prescrito com a finalidade de diminuir a remodelação óssea. Podem ser administrados tanto por via oral quanto por via endovenosa e suas principais indicações estão relacionadas ao tratamento da Doença de Paget, osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita e no tratamento de metástase ósseas.<sup>2-3</sup>

A implantodontia tornou-se cada vez mais difundida devido a uma real possibilidade de reabilitar o paciente de forma extremamente satisfatória, possibilitando preservar estruturas dentais adjacentes, outrora mutiladas. Trazendo conforto, função e estética perdidas pelo paciente.<sup>4</sup>

Esse trabalho tem como principal objetivo mostrar possíveis complicações, que podem ocorrer em pacientes que tem indicação de serem reabilitados com implantes osseointegrados e que fazem ou fizeram o uso de alguma medicação da classe dos bisfosfonato. Através de uma breve revisão da literatura e relato de caso clínico de osteonecrose tardia associada ao uso de bifosfonatos, em região

vestibular do elemento 11 após reabilitação unitária com implante osseointegrados em função há 1 ano e meio.

## RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente 76 anos, sexo feminino, leucoderma, compareceu em nossa clínica odontológica, encaminhada por uma colega, referindo problemas em um implante na região do incisivo central superior direito (elemento 11) realizado há aproximadamente dois anos.

Ao realizar a anamnese, a paciente relatou estar utilizando, desde a época da instalação do implante, uma medicação prescrita pelo seu médico para o tratamento preventivo da osteoporose pós-menopausa. A medicação que a paciente fazia uso tratava-se de Ibandronato de sódio - 150mg, nome comercial: **Bonviva**<sup>®</sup>; sendo administrada uma vez por mês.

O Ibandronato de sódio é um bisfosfonato de terceira geração, pertencente ao grupo dos bisfosfonatos nitrogenados, que agem sobre o tecido ósseo e inibem especificamente a atividade do osteoclasto, não interferindo no recrutamento dos mesmos.<sup>29</sup> A dose recomendada de **Bonviva**<sup>®</sup> (ibandronato de sódio) para tratamento da osteoporose pós-menopausa é de um comprimido revestido de 150mg uma vez por mês. O comprimido deve ser ingerido, preferencialmente, sempre na mesma data a cada mês. **Bonviva**<sup>®</sup> (ibandronato de sódio) é um medicamento de uso contínuo, não havendo duração de tratamento determinada. A dose máxima de **Bonviva**<sup>®</sup> (ibandronato de sódio) é 150mg por mês.<sup>28</sup>

A paciente relata também ter feito o implante dentário em dezembro de 2011 e já utilizava o Ibandronato há alguns anos (não sabia especificar quantos). Após o período de espera para a osseointegração do implante, foi reabilitada proteticamente em julho de 2012, sendo encaminhada até nós em março de 2013.

Ao exame clínico, a paciente apresentava descontinuidade de tecido mole na região cervical do elemento 11, com exposição óssea na região vestibular do implante e com sensibilidade dolorosa ao toque. **(Fig. 1)**

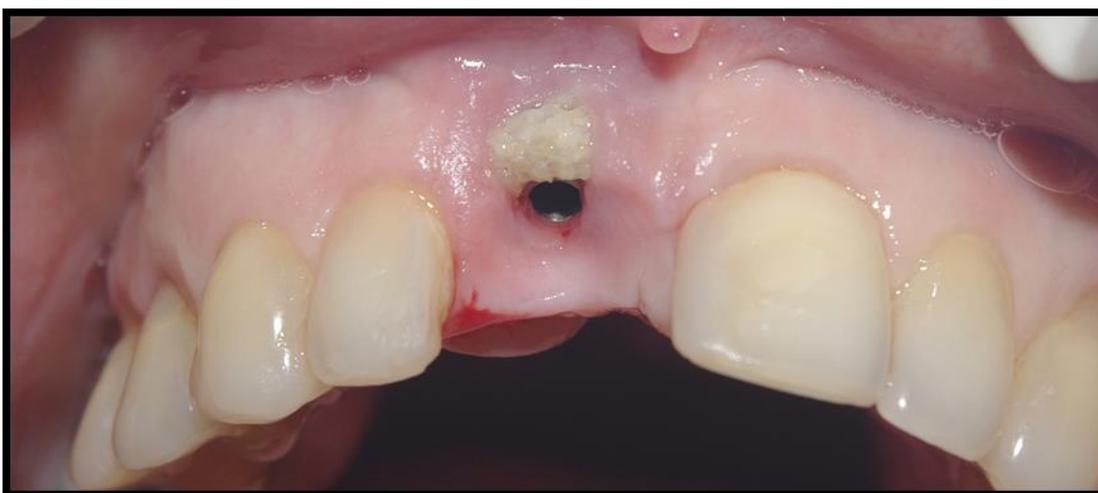
Após remoção da prótese fixa, percebeu-se que a exposição óssea se restringia a face vestibular do implante. **(Fig. 2)**

No primeiro momento foram solicitados exames de imagem e exames laboratoriais de sangue para aferir a saúde geral da paciente. Dentre os exames solicitados, o resultado do exame de CTX sérico era o mais esperado. Através deste exame consegue-se medir os fragmentos dos octapeptídeos liberados pelos osteoclastos quando absorvem o osso. Dessa forma conseguimos avaliar a atividade osteoclástica da paciente para com isso determinar o melhor momento e a conduta mais adequada de intervir cirurgicamente no caso.<sup>20</sup>

Ao retornar com os exames, a paciente apresentava uma taxa de CTX sérico de 0,067ng/mL em março/13. Foi realizado o protocolo de tratamento para osteonecrose dos maxilares (BRONJ) de acordo com protocolo preconizado pela AAOMS (2009). A paciente foi então orientada a procurar o seu médico para avaliar a possibilidade de suspender o uso do bisfosfonato. Foi prescrito antibióticoterapia com amoxicilina 875mg + clavulanato de potássio 125mg (Clavulin® BD 875mg), 1 comprimido de 12 em 12 horas, mais aplicação tópica de solução de clorexidina à 0,12% e analgésicos para dor. Um dos maiores problemas encontrados para tratar a OAB é a falta de um consenso na literatura científica quanto ao protocolo definitivo de tratamento.<sup>15,21</sup>



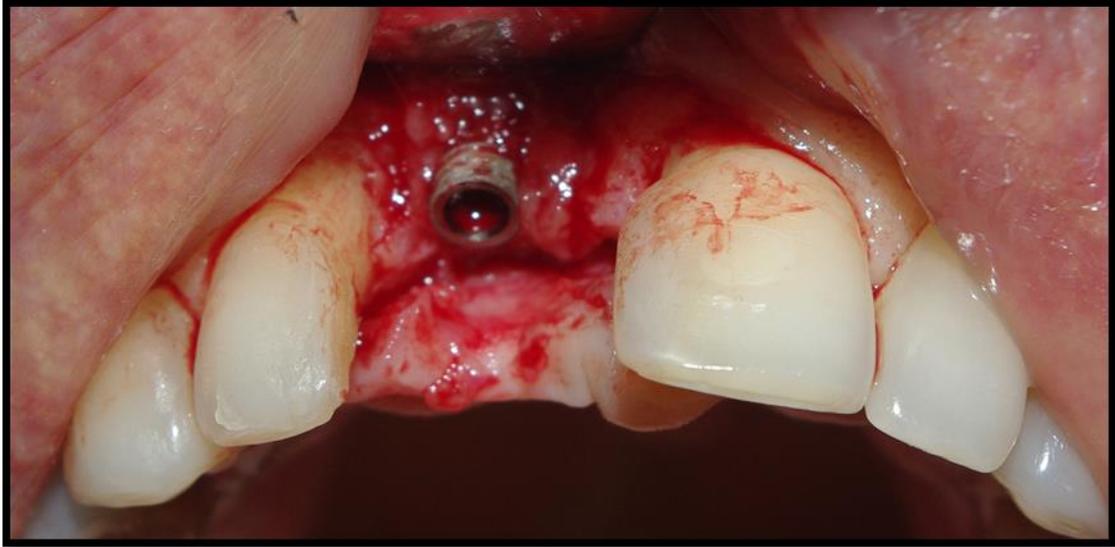
**Figura 1:** Aspecto clínico inicial. Notar a exposição de tecido ósseo exatamente sobre a cervical da prótese do implante do dente 11 (incisivo central superior direito) sem sangramento ou supuração aparentes.



**Figura 2:** Aspecto oclusal após a remoção da prótese sobre implantes. Verifica-se exposição do tecido ósseo vestibular e o correto posicionamento do implante. Não há sinais de processo traumático que possa ter sido gerado pela prótese.

A paciente foi acompanhada a fim de verificarmos a evolução do caso e, após 1 mês da última consulta, não houve melhora significativa no quadro clínico da paciente. Então, optou-se por uma intervenção cirúrgica; onde foi feito debridamento do tecido mole, remoção do tecido ósseo necrosado, curetagem da região e

descontaminação da superfície do implante usando a técnica da PDT (terapia fotodinâmica). (**Fig. 3 e Fig. 4**)



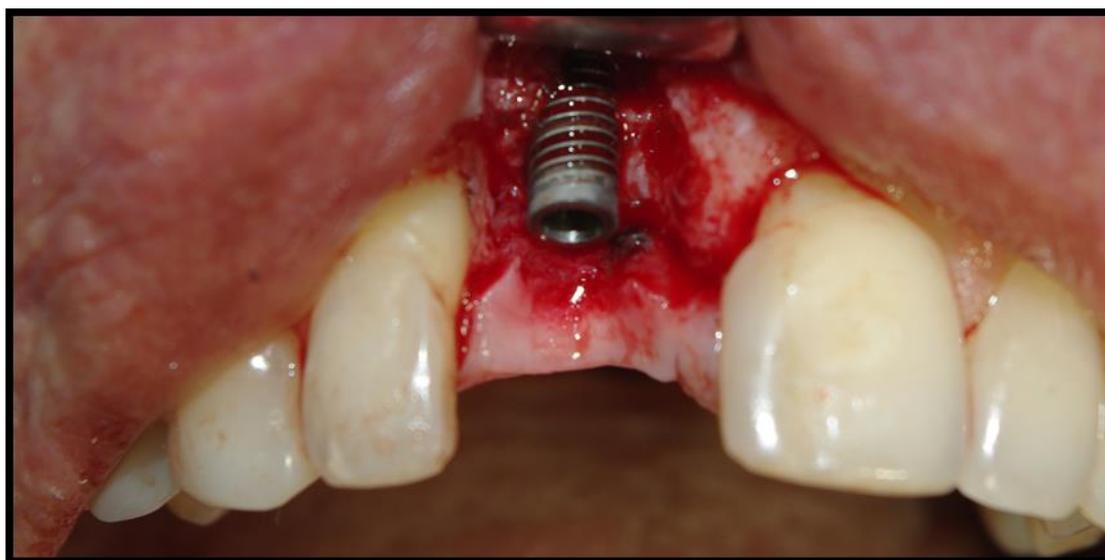
**Figura 3:** Procedimento cirúrgico realizado para expor a área afetada, onde buscou-se remover o tecido ósseo afetado.



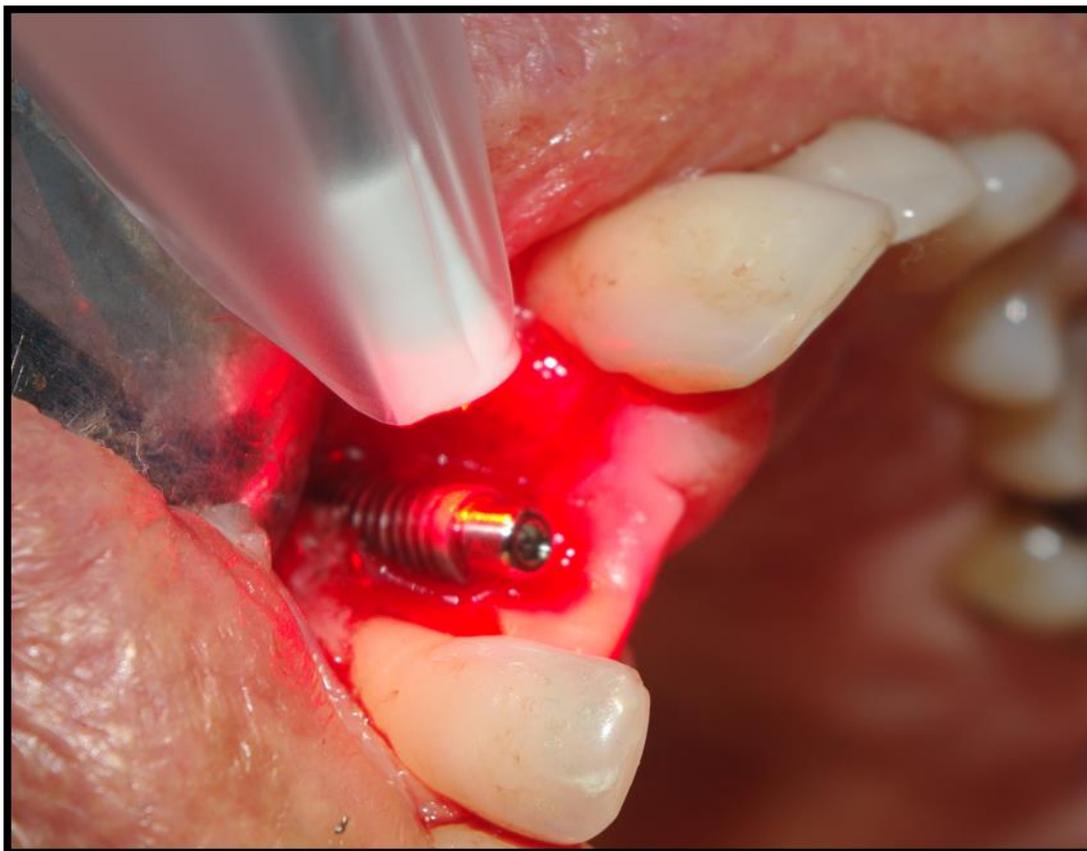
**Figura 4:** Remoção total do tecido ósseo acometido pela osteoneerose, curetagem da região e aplicação de gel de clorexidina a 2% na área afetada.

O protocolo de descontaminação através da PDT consistiu em 4 passos: Inserção de solução de azul de metileno a 0,005%; espera de 5 minutos (tempo de pré-irradiação) (**Fig. 5**) e irradiação com laser vermelho por 90 segundos (**Fig. 6**).

Nesse momento optou-se pela permanência do implante em posição devido ao desconhecimento da evolução do CTX sérico da paciente após a interrupção do uso do ibandronato de sódio. A tentativa de manutenção do implante dentário deu-se pelo fato de que o mesmo não apresentava sinais clínicos que indicassem a necessidade da sua remoção (mobilidade, dor ou supuração).<sup>20,22,30-31</sup>

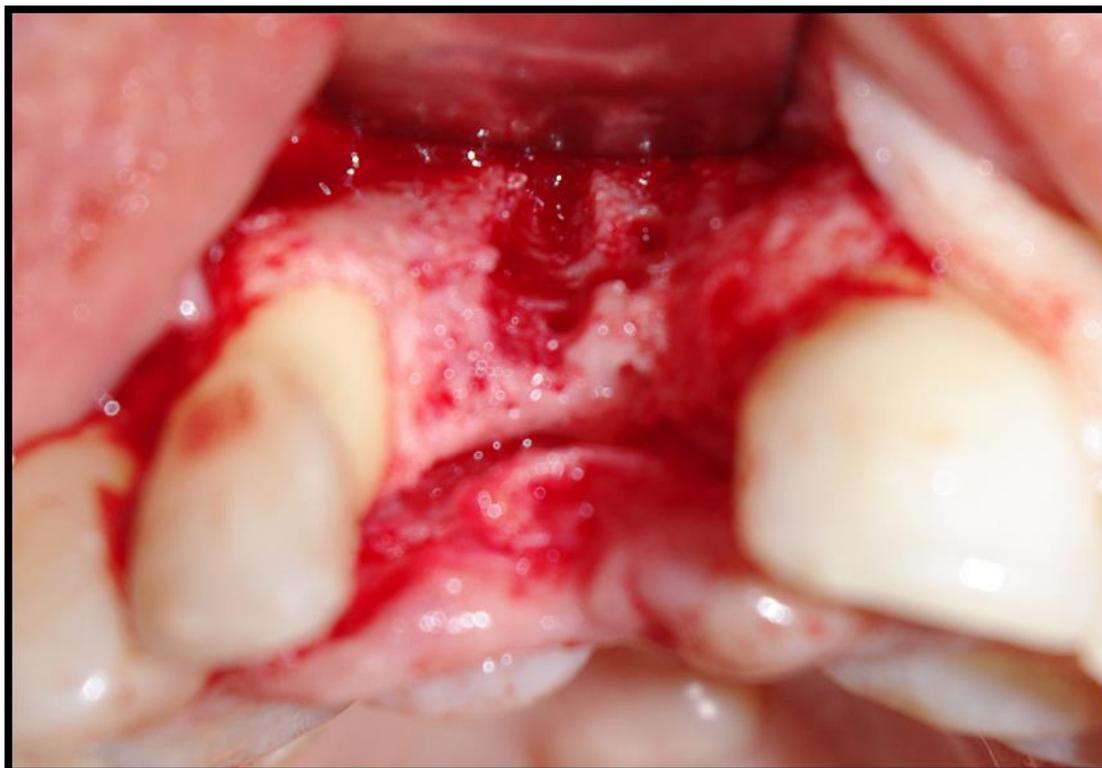


**Figura 5:** Aplicação de azul de metileno *in loco*, visando-se promover a PDT na área afetada (protocolo pré-irradiação).

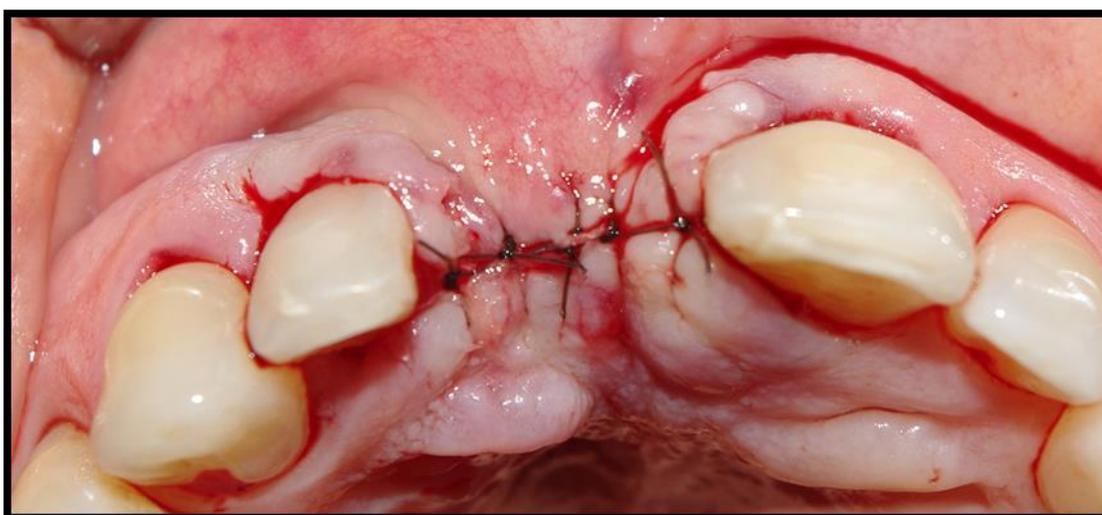


**Figura 6:** Realização de PDT com aplicação de laser não ablativo.

Após mais 1 mês de acompanhamento, foi solicitado novo exame de sangue e o resultado do CTX sérico mostrou uma evolução em sua taxa para 0,160ng/mL. Com a confirmação da melhora na atividade osteoclástica, optou-se pela remoção do implante que já começava a apresentar um grau de mobilidade. Foi feita então, a remoção do mesmo, curetagem da região e o fechamento do tecido mole através de suturas. **(Fig. 7 e Fig. 8)**



**Figura 7:** Com o insucesso da terapia que visava a manutenção do implante (presença de mobilidade do mesmo e dor), optou-se pela remoção do implante, curetagem do leito cirúrgico e fechamento hermético da ferida procurando evitar novas exposições de tecido ósseo.



**Figura 8:** Sutura realizada em primeira intenção, com relaxamento periosteal prévio. Notar o cuidado que o cirurgião teve em permitir que o retalho cirúrgico estivesse totalmente passivo, permitindo uma sutura extremamente hermética.

No retorno da paciente pós intervenção, verificou-se significativa melhora dos tecidos adjacentes, com consistente continuidade dos tecidos moles e total recobrimento do tecido ósseo. Melhora essa que persiste até o momento. **(Fig. 9)**.



**Figura 9:** Provisionalização realizada com dente de estoque. Aspecto pós-operatório de 2 semanas.

## DISCUSSÃO

Não podemos negar que os implantes dentários são uma forma de predileção para reabilitação de pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos. Suas contraindicações absolutas são tênues, dentre elas podemos relacionar: ausência de osso na região onde será instalado o implante, presença de um processo infeccioso local e paciente sistemicamente comprometido. Vale ressaltar que dentro da evolução da implantodontia moderna, essas contraindicações passaram a ser solucionadas mediante técnicas terapêuticas cientificamente comprovadas.<sup>7</sup>

Há pouco tempo atrás, foi identificada uma nova complicação, de grande interesse odontológico, associado ao uso de uma classe de medicamentos da família dos bisfosfonatos. Essa nova complicação foi denominada BRONJ. Sigla em inglês *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*. Traduzida para o português como Osteonecrose Associada ao uso de Bisfosfonatos (OAB).<sup>8</sup>

Os primeiros casos relatados dessa complicação que envolvia implantes ósseo integrados foram publicados em 1995. Desde então vários outros estudos veem sendo relatados na literatura.<sup>7,9-11</sup>

Os reais fatores que fazem com que a OAB seja desencadeada ainda são desconhecidos, porém se supõem que venham de uma interação de fatores entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e a própria ação farmacológica dos bisfosfonatos. Outro fator relevante é a via de administração do fármaco; pacientes em que o mesmo foi administrado via endovenosa parecem mais susceptíveis ao desenvolvimento de BRONJ que os pacientes que recebem o fármaco por via oral. Contudo, fatores sistêmicos como: imunossupressão, uso de outras medicações concomitantemente (como agentes quimioterápicos e

corticóides), diabetes Mellitus, tabagismo e etilismo parecem também ter relação direta com o surgimento da BRONJ.<sup>8</sup>

Atualmente existem duas teorias mais aceitas que tentam explicar o mecanismo da BRONJ; a primeira teoria está relacionada à diminuição do aporte sanguíneo. Onde o fármaco teria um efeito direto na diminuição da produção do fator de crescimento endotelial. Efeito esse muito benéfico no tratamento de metástases ósseas e/ou mieloma. A segunda teoria sugere que os mesmos causariam uma interrupção da remodelação e de *turnover* ósseo pela inibição dos osteoclastos. Reduzindo com isso a perda de densidade óssea na osteoporose ou prevenindo a disseminação de tumores ósseos malignos.<sup>12</sup>

Vale ressaltar que os bisfosfonatos são drogas que não paralisam a remodelação óssea e sim a regulam. Efeito muito relevante no tratamento de processos patológicos como a osteopenia, osteoporose, muito comuns na menopausa.<sup>13</sup>

Alguns autores sugerem que a gravidade da BRONJ está diretamente relacionada a dosagem e a duração do tratamento com BFs. Uma vez que o fármaco em questão tem efeito cumulativo no organismo.<sup>14</sup>

O tempo médio entre o início da administração do BF e o possível aparecimento de osso necrótico exposto depende diretamente do tipo de fármaco utilizado, do tempo de administração e da via de administração. Mas é relatado que varia de 9 meses a 3 anos.<sup>12</sup>

Na literatura ainda não há um consenso quanto a melhor forma de abordar a OAB. Alguns casos respondem bem à terapia com antibióticos como penicilinas associadas com inibidores de penicilinas, somada a irrigação local com clorexidina a 0,12% e a debridação dos sequestros ósseos. Outros autores sugerem cessar o

uso do BF, debridamento do sequestro ósseo, curetagem local, uso de terapia com antibióticos como clindamicina por 2 semanas, amoxicilina e clavulanato por 2 semanas e penicilina G benzatina até a regressão total do quadro.<sup>8,15,22,31</sup>

De forma geral, a melhor forma de prevenir a OAB é avaliar individualmente cada caso, avaliando a real necessidade de reabilitar o paciente. Caso a intervenção seja realmente necessária, alguns cuidados prévios devem ser tomados afim de minimizar o risco de surgimento da OAB. Entre os principais cuidados podemos citar: suspender o uso do fármaco (caso seja possível e de comum acordo com o médico responsável pelo tratamento do paciente e com o próprio paciente) e acompanhar através da contagem do CTX sérico a atividade osteoclástica do paciente; planejamento e intervenção cirúrgica com menor trauma possível; cobertura medicamentosa prévia e pós a cirurgia.<sup>8,12,14,16,17</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora a literatura não expresse unanimidade quanto a melhor forma de agir frente a pacientes que usam bisfosfonatos e que necessitem ser reabilitados com implantes, sugere-se que, para todo paciente que utiliza essa classe farmacológica deva ser realizada uma criteriosa anamnese e uma rigorosa avaliação clínica afim de ponderar o real risco-benefício de submetê-lo a um procedimento cirúrgico para instalação de implantes. A literatura é convergente no que se refere a pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos por via endovenosa, os quais apresentaram um maior risco de desenvolver OAB do que os que fizeram uso via oral, porém mais pesquisas devem ser realizadas, a fim de se conseguir elaborar um protocolo de tratamento de

forma a minimizar as ocorrências de OAB para pacientes que necessitam ser reabilitados com implantes dentários.

## REFERÊNCIAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):11157.
2. Mcleod NMH, Davies BJB, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Brit Dent J* 2007;11:6414.
3. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín MDC, Calvo-Guirado LJ. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(1):e659.
4. Tang CS, Naylor AE. Single unit implants versus conventional treatments for compromised teeth: a brief review of the evidence. *J Dent Educ* 2005;(4):4148.
5. Lyman L. Implant reconstruction of the bonegrafted maxilla review of the literature and resenatation of 8 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:67482.
6. Listgarten MA. Clinical Trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation. *Ann Periodontol* 1997;1:299313.
7. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(1):748.
8. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonateassociated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006;136(12):165868.
9. Assael LA. A Time for Perspective on Biphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:8779.
10. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy, *Implant Dentistry* 2006; 15:21215.
11. Michael R, Markiewicz BS, Joseph E, Margarone III, Campbell JH, Aguirre A. isphosphonateassociated osteonecrosis of the jaws. A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 005;136(12):166974.
12. Marx RE. Bisphosphonateinduced expose boné of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):156775.

13. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). *J. Clin. Invest.* Ann Arbor 1996;97(12):26926.
14. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:1421.
15. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:5883.
16. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a Patient with a History of Bisphosphonate therapy. *Journal of the Canadian Dental Association* 2005;71(2):1111-113a.
17. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. [Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.](#) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Jun;117(6):429-35.
18. Ferreira Jr CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose Associada aos bisfosfonatos da Odontologia. *R. Periodontia* 2007;17(4):24-30.
19. Grahaam JW. Bisphosphonates and Orthodontic: clinical Implications. *J. Clin. Orthod.* Boulder 2006;40(7):425-8.
20. Marx RE, Cillo, JE, Jr & Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2007;65(12):2397-410.
21. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(10):613-7.
22. Franco JEM, Cai S, Lima LAPA, Gonçalves AS, Campos TN. *RPG Rev Pós Grad* 2010;17(3):151-7.
23. Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent.* 2007;18(2):34-8.
24. Marotti J, Tortamano-Neto P, Cai S, Ribeiro MS, Franco JEM, Campos TN. Descontaminação da superfície de implantes dentários por meio da terapia fotodinâmica. In: 26a Reunião Anual da SBPqO, 2009, Águas de Lindóia. *Brazilian Oral Research (Proceedings of the 26th SBPqO Annual Meeting).* São Paulo: SDO, 2009. v. 23. p.179.

25. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(4):267-71.
26. Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Osthodont Res*. 2010;54(3):108-11.
27. Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(3):508-14.
28. Bonviva® – Bula - <http://www.medicinanet.com.br/bula/995/bonviva.htm> - Acessado em 18 de agosto de 2015.
29. MS. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Brasil. 2012: nota técnica nº178/2012. Acessado em 18 de agosto de 2015: <  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0536\\_03\\_07\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0536_03_07_2014.html)>
30. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(3):158–63.
31. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369–76.